

γ -氨基丁酸敷贴在延髓腹侧面对呼吸的影响¹

傅小文、陈子彬、钱梓文 (上海医科大学生理学教研室, 上海 200032)

提要 于兔延髓腹侧面头端、中间和尾端三个区域敷贴 6, 12.5, 25, 50, 100 μg GABA 可使潮气量 (V_T)、呼吸频率(f)减少, 通气受到抑制, 均有量-效关系。敷贴印防己毒素 25 μg 可使 V_T 、 f 增加; 敷贴蝇蕈碱 2 μg 可使通气受到抑制。GABA 和印防己毒素敷贴在延髓腹侧面头、尾端区后, 机体对 CO_2 的反应性与对照相比无明显改变。

关键词 γ -氨基丁酸; 印防己毒素; 蝇蕈碱; 呼吸功能试验; 呼吸; 二氧化碳; 延髓

延髓腹侧面存在着对化学刺激敏感的对称性的头端区(R区)和尾端区(C区), 这些区域的 pH 值下降可使通气增强, pH 值上升可使通气减小。中间区(I区)本身则无化学敏感性, 此区如放普鲁卡因或者阿托品, 可使 R、C 区由于 pH 值下降所引起的呼吸兴奋效应消失。

猫的延髓腹侧面 S 区(即中间区)存在着 GABA 受体, 其兴奋可使通气受到抑制⁽¹⁾。兔 iv GABA 使呼吸兴奋⁽²⁾或抑制⁽³⁾。本实验在家兔延髓腹侧面敷贴不同浓度的 GABA, 观察其对呼吸运动的影响。

方 法

兔 32 只, 体重 $2.7 \pm \text{SD } 0.23 \text{ kg}$, 雌雄兼用, iv 乌拉坦(500 mg/kg)和氯醛糖(35 mg/kg)混合麻醉。兔取仰卧位, 用头架固定兔头。作气管插管后, 接 Fleisch 压力传感器(Godart 0 号), 通过呼吸速度描记器(Pneumotachograph Godart, 17212)记录潮气量(V_T)和呼吸频率(f), 并计算每分通气量(V_E)。用 CO_2 分析仪(Capnograph Mark II)经气管插管监视终末呼出气(CO_2)分压($P_{E\text{CO}_2}$)记录股动脉血压。实验中兔的直肠温度 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

切断双侧颈迷走神经, 减压神经和交感神经。

经颅底咬去枕骨, 剪开硬脑膜, 暴露延髓腹侧面。实验分二组进行, 第一组分别在延髓腹侧面双侧中间区(I区)、头端区(R区)和尾端区(C区)敷贴不同药物的滤纸。每一侧敷贴的滤纸为 1.5 mm^2 , 浸润液体 5 μl 。药物剂量均为 10 μl 中所溶解的量。给药前观察 15 min, 每 5 min 记录一次, 以第三次对照值为 100%。局部敷贴浸润药物的滤纸后, 连续观察各项指标, 取最大反应时的数值与对照值进行比较。延髓腹侧面给药后 20 min, 用浸有 pH 7.34 的人工脑脊液棉球清洗表面, 休息 20-60 min, 待作用完全消失, 各项观察指标基本恢复对照水平, 再进行另一次实验。敷贴滤纸时, 用棉花芯引流滤纸边缘的脑脊液, 以减少溶液浓度被冲淡的可能性。

第二组实验在延髓腹侧面敷贴不同药物的同时, 采用重复呼吸法观察高 CO_2 引起的通气反应。兔气管插管经与 Fleisch 压力传感器相连后再与单向呼吸活瓣相连(活瓣的换向通过呼吸速度描记器的气流率输出端自动控制, 与实验动物的自然呼吸频率完全一致, 组成单向气流系统), 其进出气道则分别与肺量计相应管道连接, 肺量计内充以 100% O_2 2 L, P_{aCO_2} 经血液酸碱气体分析仪(WXY-77-2 上海医疗器械十厂)测出。以 P_{aCO_2} 为自变量, V_T 、 f 和 V_E 为应变量, 绘出 V_T 、 f 、 V_E - P_{aCO_2} 反应曲线, 并求出各曲线的斜率 V_{Tb} 、 f_b 、 V_{Eb} 。b 值表示当 P_{aCO_2} 每增加 1 mm Hg 时相应的 V_T 、 f 及 V_E 的增加数。b 值可以反映机体对 CO_2 的反应性, b 值增大表示反应加强, b 值减少则表示反应减弱。

GABA(上海试剂三厂), 印防己毒素(picrotoxin, Fluka), 蝇蕈碱(muscimol, Sigma)及荷包牡丹碱(bicuculline methiodide, Sigma)均由人工脑脊液稀释, pH 7.0-7.4。

结 果

GABA 对通气的影响 在延髓腹侧面敷贴浸润不同浓度的 GABA 滤纸,敷贴次序为双侧 I 区、R 区、C 区。敷贴 5 s 后即可见到 V_T 和 f 下降, 出现最大反应的时间为敷贴后 1-3 min, 恢复时间为 10-15 min。通气受到抑制的同时, 血压也下降。图 1 表示上述三个区域敷贴不同浓度的 GABA 后 V_E 的剂量-反应曲线。每一浓度取自 4 只家兔实验。图 2 表示比较上述三个区域敷贴 GABA 25 μg 对 V_T 和 f 的抑制效应。以上结果表明, GABA 敷贴延髓腹侧面的三个区域均对通气有抑制效应 ($p < 0.05$), 其中 R 区的抑制效应最为明显, I 区和 C 区次之。

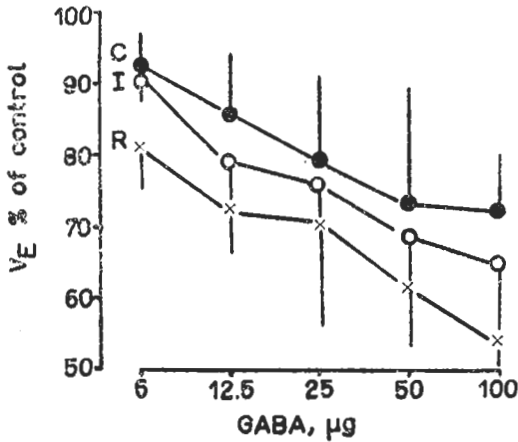


Fig 1. Effect of GABA on ventilation on 3 bilateral areas. 4 rabbits/group ($\bar{x} \pm \text{SD}$). C; Caudal areas of ventral surface, I, Intermediate areas of ventral surface, R; Rostral areas of ventral surface

印防己毒素对通气的影响 在延髓腹侧面双侧 I 区、R 区、C 区敷贴浸润印防己毒素 25 μg 的滤纸, 敷贴后 45 s-1 min 即可见到 V_T 和 f 的增加效应, 出现最大反应为敷贴后 3-5 min, 在通气增加的同时, 血压也上升。图 2 表示在延髓腹侧面三个不同区域敷贴印防己毒素时 V_T 和 f 的增加效应, 其中 R 区的 V_T 和 f 增加最为明显, I 区和 C 区次之, 均有显著性

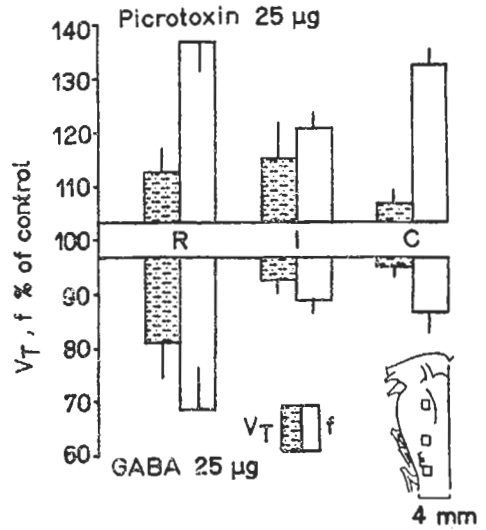


Fig 2. Effects of GABA and picrotoxin on tide volume (V_T) and frequency (f) in 3 bilateral areas. 10 rabbits/group ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

差异。一部分实验中, 于延髓腹侧面敷贴 GABA 25 μg , 当通气受到抑制时, 去除 GABA, 改换敷贴印防己毒素 25 μg , 可使 V_T 和 f 增加, 并高于对照水平。于延髓腹侧面敷贴荷包牡丹碱 25 μg 也可看到通气增强。

蝇蕈碱对通气的影响 于延髓腹侧面敷贴浸润 2 μg 蝇蕈碱的滤纸后, 1/2-1 min 即出现

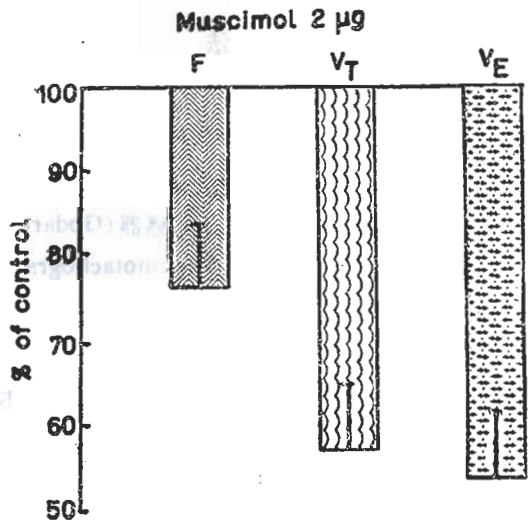


Fig 3. Effects of muscimol 2 μg on f , V_T and total expired ventilation (V_E) in bilateral areas. 6 rabbits/group ($\bar{x} \pm \text{SD}$)

V_T 和 f 的下降, 1-3 min 后反应达到高峰, 同时血压也下降。图 3 表示敷贴蝇蕈碱后 V_T 的下降反应较 f 为明显, 与对照值相比, V_T 和 f 的减少均有非常显著意义 ($p < 0.01$), 上述实验三例在 R 区进行, 二例在 I 区, 一例在 C 区。

延髓腹侧面敷贴 GABA、印防己毒素后的 CO_2 通气反应 于家兔延髓腹侧面敷贴 GABA 25 μg 后, V_T 和 f 均有下降, CO_2 反应曲线的 V_{Tb} , f_b , V_{Eb} 与对照值相比均无显著性差异。敷贴印防己毒素 25 μg 后, V_T 和 f 均有上升, CO_2 反应曲线的 V_{Tb} , f_b 与对照相比差异不显著。但 V_{Eb} 有显著性差异 (图 4)。

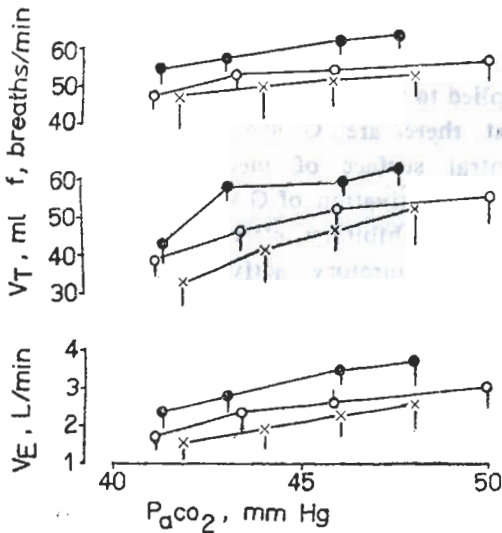


Fig 4. The f , V_T , V_E - P_aCO_2 responses after GABA (25 μg , x) picrotoxin (25 μg , ●) and no drugs (○) applied to the ventral surface, 10 rabbits/group.

讨 论

目前已知中枢化学感受器位于延髓腹侧面的浅层, 国内外亦有报道用滤纸浸润各种药物敷贴在延髓腹侧面以观察呼吸和血压的变化^(4,5)。近年来通过运用神经化学、电生理和放射自显影等方法得知脑干和脊髓均有很多的 GABA 神经元。与呼吸控制有关的臂旁神经核 (parabrachial nuclei) 孤束核 (NTS) 和蓝斑

(LC) 大约在每 mg 蛋白中含有 30 nmol 的 GABA。同时动物实验也提示在体温、循环、呼吸等机能调节中有 GABA 机制参与。将 GABA, 蝇蕈碱放于猫的延髓腹侧面 S 区可引起 V_T 的抑制, 对 f 的影响不大, 但放于 M 区 (头端区) 和 L 区 (即尾端区) 则对通气无影响。荷包牡丹碱在 S 区能反转 GABA 对呼吸的抑制作用。我们的实验结果提示, 家兔延髓腹侧面 R 区, I 区和 C 均存在着 GABA 受体, 内源性 GABA 对呼吸活动有紧张性抑制作用。猫、兔之间的差异可能与动物种属有关。

从家兔延髓腹侧面 R, I, C 区敷贴 GABA 和印防己毒素后的量效关系和 V_T 最大反应来看, R 区敷贴 GABA 对呼吸的抑制效应和印防己毒素对呼吸的兴奋效应最为明显, 提示 GABA 受体在此区域较其他区域密集。

我们在延髓腹侧面 R, C 区敷贴 GABA 后通气水平有所下降, 但家兔对高 CO_2 的反应性并无明显改变, 提示 GABA 虽影响呼吸中枢的兴奋水平, 但不参与中枢化学感受性呼吸反应。局部应用 GABA 受体阻断剂印防己毒素后, CO_2 反应曲线的 V_{Tb} , f_b 与 V_{Eb} 均有所升高, 其中 V_{Eb} 的上升与对照相比有显著差别, 这可能是由于印防己毒素的致痉作用引起的。

参 考 文 献

- 1 Yamada KA, Norman WP, Hamosh P, Gillis RA. Medullary ventral surface GABA receptors affect respiratory and cardiovascular function. *Brain Res* 1982; 248 : 71
- 2 Takabasi H, Tiba M, Ino M, Takayasu T. The effects of γ -aminobutyric acid on blood pressure. *Jpn. J Physiol* 1955; 5 : 334
- 3 Elliott KAC, Hobbiger F. Gamma-aminobutyric acid: Circulatory and respiratory effects in different species; Reinvestigation of the anti-strychnine action in mice. *Ibid* 1959; 146 : 70
- 4 傅小文、陈子彬、钱粹文。电刺激家兔延髓腹侧面化学敏感区对通气的影响。上海第一医学院学报 1985; 12 : 118
- 5 Mitchell RA, Loeschcke HH, Massion WH,

Severinghaus JW. Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla. *J Appl Physiol* 1963; 18 : 523

6 Heyden JAM, Dekloet ER, Korf J, Versteeg DHG. GABA content of discrete brain nuclei and spinal cord of the rat. *J Neurochem* 1979; 33 : 857

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jul, 7 (4) : 289-292

Effect of GABA applied onto ventral surface of medulla oblongata on respiratory function¹

FU Xiao-wen, CHEN Zi-bin, QIAN Zi-wen

(Dept Physiology, Shanghai Medical University, Shanghai 200032)

ABSTRACT Experiments were carried out on 32 rabbits anaesthetized with chloralose-urethane. Cervical vagi, sinus nerves and depressor nerves were cut bilaterally. The ventral surface of the medulla oblongata was exposed. Decreases in tide volume (V_T) and frequency (f) were induced dose-dependently by mounting small pieces of filter paper soaked with either 6, 12.5, 25, 50, 100 μg GABA or 2 μg GABA-agonist muscimol on the bilateral rostral, intermedial, caudal areas of the ventral surface. Increases in V_T and f appeared when filter paper moistened with 25 μg GABA-antagonist picrotoxin was placed on the same three areas. No significant changes in slopes of V_T , f - CO_2 response curves were seen when

25 μg GABA or 25 μg picrotoxin was applied to the ventral surface. It is suggested that there are GABA receptors on the ventral surface of medulla oblongata in rabbit. Activation of GABA receptors exerts a tonic inhibitory effect on the normal central respiratory activities, but it does not affect the sensitivity of central chemoreceptors to CO_2 .

KEY WORDS GABA, picrotoxin; muscimol; respiratory function tests; respiration; carbon dioxide; medulla oblongata

¹ Project supported by the Science Fund of the Chinese Academy of Sciences No 104